

51

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Int. Cl.:

C 01 g, 1/00  
A 61 i, 13/00  
A 61 k, 27/02  
C 07 d, 43/34  
C 07 c, 87/00

Deutsche Kl.:

12 n, 1/00  
30 i, 3  
30 h, 1  
12 p, 11/01  
12 q, 1/00

10

11

21

22

43

# Offenlegungsschrift 2 217 399

Aktenzeichen: P 22 17 399.5

Anmeldetag: 11. April 1972

Offenlegungstag: 25. Oktober 1973

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: —

33

Land: —

31

Aktenzeichen: —

54

Bezeichnung: Colloidale Zusammensetzung und Verfahren zu ihrer Herstellung

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Allor Corp, Quincy, Mass. (V.St.A.)

Vertreter gem. § 16 PatG: Maas, J., Dipl.-Chem. Dr.; Voithenleiter, F., Dipl.-Chem. Dr.rer. nat.;  
Pat.-Anwälte, 8000 München

72

Als Erfinder benannt: Lorina, John, Hull; Loud, Norman, East Weymouth;  
Aluisy, Gabriel Ronald, North Weymouth; Rines, Robert Harvey,  
Belmont, Mass. (V.ST.A.)

DT 2 217 399

PATENTANWÄLTE  
DR. I. MAAS  
DR. F. VOITHENLEITNER  
8 MÜNCHEN 40  
SCHLEISSHEIMER STR. 299 - TEL. 3592201/205

4556

Allor Corporation, Quincy, Mass., V.St.A.

Colloidale Zusammensetzung und Verfahren zu ihrer  
Herstellung

Die Erfindung bezieht sich auf colloidale Zusammensetzungen und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Es besteht Bedarf an Zusammensetzungen, die besonders zum Abtöten von Bakterien und Viren und zur Linderung von Reizungen bestimmt sind, einschließlich solcher Zusammensetzungen, die bestrahlt worden sind. Beispielsweise können sie mit Gammastrahlen, Röntgenstrahlen, Betateilchen, Neutronen, Protonen, Deuteronen und dergleichen bestrahlt worden sein, sollen aber keine nachweisbare restliche Radioaktivität aufweisen.

Es sind zahlreiche Baktericide und Mittel zur Behandlung von Krankheiten verschiedener Typen bekannt, sie weisen jedoch alle Beschränkungen und Nachteile auf, die ihre sichere oder wirksame Anwendung begrenzen.

309843/1123

Beispielsweise erfordert das Baktericid m-Cresol, das in großem Umfang in Krankenhäusern und dergleichen zur Reinigung von Räumen und zur Verhütung von Contaminationen verwendet wird, eine genügend hohe Konzentration, um wirksam zu sein, daß es die Haut reizt. Ferner sind bereits verhältnismäßig große Dosen von Röntgenstrahlung und anderer Strahlung zur Abtötung von Bakterien und Viren sowie gegen Krebs und zur Behandlung oder Heilung anderer Krankheiten angewandt worden, eine derartige Behandlung wird jedoch ebenfalls von Nachteilen begleitet, beispielsweise starken Strahlungsschäden.

In der GB-PS 207 170 ist ein Verfahren zur Herstellung eines zur äußeren Anwendung in der Pharmazie geeigneten quecksilberhaltigen Puders beschrieben, bei dem Quecksilber und feinteiliges Talkum mechanisch gemischt und aus dem so erhaltenen Pulver eine Emulsion durch Mischen mit Wasser erzeugt wird. Das Quecksilber und/oder Talkum können bei diesem Verfahren durch ihre chemischen Äquivalente ersetzt werden. Das einzige Anwendungsgebiet für das Pulver oder die Emulsion, das in der Veröffentlichung beschrieben ist, sind quecksilberhaltige Salben für pharmazeutische Zwecke und der angegebene Durchmesser von Quecksilberteilchen in einer Zusammensetzung aus Talkum und Quecksilber im Verhältnis 2:1 liegt in der Größenordnung von 0,003 mm.

In der GB-PS 422 948 ist ein Verfahren zur Erzeugung von therapeutisch und/oder desinfizierend wirksamen Stoffen, nach dem in einem alkalischen Medium eine Silberionen liefernde Verbindung mit einer niederwertigen Metallverbindung eines zur Existenz in mehr

als einem Valenzzustand fähigen Metalls, in der das Metall als Kation vorliegt, umgesetzt wird, eine Methode zur Durchführung dieses Verfahrens, bei der ein Mangansalz als die Metallverbindung verwendet wird, eine Methode zum Sterilisieren oder Konservieren von verderblichen Substanzen, bei der Substanzen mit den Reaktionsprodukten des Verfahrens in Berührung gebracht werden, und mit den Reaktionsprodukten behandelte Stoffe beschrieben. Die Wirkung der Substanzen ist nur als desinfizierend angegeben, wobei ihre Anwendung als Baktericide in Filtermassen, die mit den Substanzen imprägniert sind, erwähnt ist. In der Veröffentlichung ist angegeben, daß die Silberverbindungen, in denen das Silber in den Valenzzuständen 0 und +I vorliegt, gegebenenfalls vorher mit anderen Metallen oder Metallverbindungen mechanisch vermischt worden sind, im einzelnen sind jedoch nur Arsenik, Erdalkalioxide, Hydroxide, Edel- oder Schwermetalle, Arsenite, wässrige Lösungen, die Mangano-, Kobalto-, Ferro- und Ceroionen enthalten, Salze einschließlich Carbonate und Silberoxid und Mangandioxid genannt.

In der GB-PS 474 614 sind ein Verfahren zur Erzeugung von gold- und silberhaltigen Substanzen mit therapeutischer, desinfizierender und/oder sterilisierender Wirkung, bei dem silberionenliefernde Verbindungen in einem flüssigen Medium in Gegenwart von alkalischen Substanzen mit einer Verbindung eines Metalls in einem niedrigeren Valenzzustand als Kation, das in mehr als einem Valenzzustand existieren kann, umgesetzt werden, sowie baktericide Mittel, die so erzeugtes elementares Silber in Verbindung mit einem festen oder flüssigen Verdünnungsmittel enthalten, beschrieben. In der Veröffentlichung wird nicht ausdrücklich erwähnt, daß die nach dem beschriebenen Verfahren erzeugten Substanzen baktericide Aktivität haben.

und cis-Diamminplatin(II)dichlorid eine Inhibierung und Regression von kleinen kompakten Sarcom 180- und Leukämie L 1210-Tumoren bei Mäusen und bei 70 bis 100 % der Tiere von großen (Tag 8) kompakten Sarcom 180-Tumoren ohne in Erscheinung tretende irreversible Schäden mit verschiedenen Dosierungen erzielt wird. Die für die beschriebenen Tests verwendeten Verbindungen waren an sich bekannt. Sie wurden im kristallinen Zustand in der Dunkelheit bis zum Tag des Gebrauchs aufbewahrt und es wurden Lösungen daraus in normaler Salzlösung bereitet und injiziert, bevor photochemische oder hydrolytische Zersetzung im wesentlichen Ausmaß stattfinden konnte. In einigen Fällen war es eindeutig, daß die Verbindungen zum Tod führten, und in anderen Fällen war die Todesursache zweifelhaft. Für keine der verwendeten Lösungen wurde von den Autoren angegeben, daß sie in irgendeiner Weise bestrahlt wurden, und es wurde weder erwähnt, daß die verabreichte Lösung eine Dispersion enthielt, noch daß die Hauptmenge des vorhandenen Metalls praktisch colloidale Teilchengröße aufwies. Es scheint vielmehr, daß das Metall überwiegend in Form diskreter hydratisierter Kationen vorliegt. Es ist keine baktericide Aktivität der Verbindungen in Lösung beschrieben und das einzig genannte Metall ist Platin. Es hat aufgrund des Artikels nicht den Anschein, daß das Metall in der Lösung in Form eines Chelats vorliegt, und es ist nicht angegeben, daß die Lösungen bestrahlt sind. Im Hinblick auf die Notwendigkeit, die Lösungen bald nach ihrer Zubereitung zu verwenden, um photochemische Zersetzung zu vermeiden, scheint es außerdem, daß eine Bestrahlung nachteilig wäre und daß ein beträchtliches Maß an ultravioletter Strahlung nachteilig wäre.

In der GB-PS 514 070 ist ein Verfahren zur Erzeugung eines Seidenpuders beschrieben, bei dem Schleim der Einwirkung eines elektrischen Stroms zwischen einer Kupfer-Gold-Silber-Legierung-Anode und einer Aluminiumkathode ausgesetzt wird, wodurch Metallcolloide von den Seidenteilchen absorbiert werden. In der Veröffentlichung ist erwähnt, daß der Seidenpuder gewünschtenfalls mit colloidalen Metallen unter Einwirkung von Strahlen beladen werden kann, beispielsweise indem man die Seidenteilchen gleichzeitig radioaktiver Strahlung oder Röntgenstrahlung aussetzt und ihre Adsorptionsfähigkeit und Oberflächenspannung zur elektrolytischen Anreicherung ihrer Oberfläche mit den so aktivierten Metallcolloiden nutzt. Die Zusammensetzung des nach dem bekannten Verfahren erzeugten Seidenpuders ist jedoch nicht beschrieben.

In der GB-PS 759 950 ist ein Verfahren zur Erzeugung von elementarem Silber mit hoher baktericider Aktivität beschrieben, nach dem eine Silberverbindung in einer wässrigen Lösung einer starken Säure reduziert wird, wobei das Reduktionsmittel in einer solchen Menge verwendet wird, daß höchstens 50 % der Silberverbindung zu elementarem Silber reduziert werden. Das so erhaltene Silber liegt in Form einer nichtkristallinen Dispersion in Wasser, die sich nicht leicht trennt, und nicht als colloidales Sol vor und der größere Teil der Teilchen hat größere als colloidale Größe. Aus der Veröffentlichung geht nicht hervor, daß es bekannt war, Teilchen kleinerer Größe als Baktericide zu verwenden.

In einer Veröffentlichung mit dem Titel "The Successful Regression of Large Solid Sarcoma 180 Tumours by Platinum Compounds", von B. Rosenberg und L. Van Camp von der Michigan State University, ist berichtet worden, daß mit den Verbindungen cis-Diamminplatin(IV)tetrachlorid

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß mit verschiedenen bestrahlten colloidalen Schwermetallteilchen in kleiner Konzentration, die in einem brauchbaren Träger geeignet kombiniert sind, bemerkenswerte baktericide, Reizungen auflösende und ähnliche heilende Wirkungen in so niederen Konzentrationen, daß sie selbst nicht reizend wirken und anders als Röntgenstrahlen frei von Radioaktivität und auch sonst für Gewebe und dergleichen unschädlich unter Beseitigung oder wesentlicher Verminderung der oben genannten Nachteile erzielt werden können.

Die Erfindung bezweckt also eine neue und verbesserte bestrahlte Zusammensetzung und ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Anwendung, wodurch die genannten und andere Vorteile heilender Wirkungen erzielt werden.

Die Erfindung bezweckt ferner neue Edel-, Schwer- und Übergangsmetallchelate mit baktericider und medizinischer Wirkung.

Die Erfindung wird im folgenden anhand der Fig. 1 und 2 beispielsweise erläutert.

Fig. 1 zeigt ein experimentell gewonnenes Diagramm, das die kritische Konzentration für die bevorzugte Ausführungsform der Erfindung erläutert.

Fig. 2 zeigt ein ähnliches Diagramm, das die relative abtötende Wirkung einer Reihe von Schwer- und Übergangsmetallen mit den erfindungsgemäßen Eigenschaften auf *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* und *B. subtilis* erläutert.

Es wurde gefunden, daß colloidalteilchenförmige Schwer- und Übergangsmetalle in sehr kleinen Konzentrationen,

B e i s p i e l 2

Eine Suspension wird wie in Beispiel 1 beschrieben  
bereitet und das Silber wird mit Röntgenstrahlen  
statt mit einer Gammastrahlenquelle bestrahlt.

In Fig. 1 ist die Geschwindigkeit der Wirkung auf  
Bakterien *Staphylococcus aureus* auf der Ordinate  
in Einheiten zerstörter Kolonien pro Minute als Funktion  
der Konzentration der Silberionen, die in Einheiten  
von  $10^{-3}$  g pro ccm auf der Abszisse angegeben ist,  
aufgetragen. Aus diesen experimentell bestimmten  
Werten ist zu ersehen, daß die oben angegebene Konzen-  
tration von etwa  $1,5 \times 10^{-3}$  g pro ccm eine kritische und  
völlig unerwartete optimale Konzentration ist. Nie-  
drigere Konzentrationen, zum Beispiel ein Drittel  
dieser Konzentration, sind ebenso wie höhere Konzen-  
trationen, zum Beispiel die doppelte Konzentration  
oder eine höhere Konzentration unwirksam. Außerdem  
wurde gefunden, daß dieses kritische Verhältnis  
von Konzentration und Zerstörungswirkung auch mit  
einer Größe zusammenfällt, die als gemessene op-  
timale Ionisierungskonstante (welche die Menge  
an frei leitenden Silberionen und die maximale  
chemische Aktivität oder die optimale Leitfähig-  
keit in einer Lösung aus destilliertem Wasser  
umfaßt) bezeichnet werden kann.

Mit Hilfe der üblichen Frost-Little Plattenmethode,  
eine Methode zur Untersuchung von Bakterienkolonien  
mit einem Phasenmikroskop und damit zur Beobachtung



jedoch über einer zweiten unteren Grenze, zum Beispiel die Edelmetalle Ag, Au, Pt, Pd, Rh, Ru, Cu, Cd, Re, Ti, Zr, Mo, Mn, Os, Ir, Tb, Pr, Ce, Th, Pa, U, Hf, W, V, Zn, Hg ( und in ziemlich kleinem Ausmaß Fe und Co), die im folgenden alle gemeinsam als Schwer- und Übergangsmetalle bezeichnet werden, wobei die Hauptmenge des Metalls in Form von colloidalen Teilchen vorliegt, deren Hauptanteil eine Größe von  $10^{-5}$  bis  $10^{-6}$  cm hat, die vorher zusammenfassend beschriebenen neuen Ergebnisse liefert, während solche Ergebnisse mit geringeren oder höheren Konzentrationen nicht erzielt werden. Es wurde gefunden, daß Generatoren für ultraviolette und elektromagnetische Strahlung, zum Beispiel Gamma- und Röntgenstrahlen, wirksame Radioaktivatoren oder Irradiatoren für die erfindungsgemäßen Zwecke sind, während sich elektromagnetische Strahlung mit größerer Wellenlänge als ultraviolette Strahlen nicht als wirksam erwiesen hat.

#### B e i s p i e l 1

Es wird eine Suspension von colloidalem Silber in einer nichtreaktiven Trägerlösung aus Wasser bereitet, in der die Konzentration an teilchenförmigem Silber etwa  $1,5 \times 10^{-3}$  g pro ccm (oder etwa 0,15 Gewichtsprozent) beträgt, und das Silber wird mit einer Gammastrahlenquelle bestrahlt. Es wird gefunden, daß die Suspension trotz des sehr geringen Anteils des Silbers bemerkenswerte baktericide Eigenschaften aufweist.

von Akne und Psoriasis beobachtet. Außerdem heilten Hautreizungen (durch Ritzen mit einer Nadel hervorgerufen, hne Zeit zum Abheilen zu lassen), bei denen beobachtet wurde, daß sie normalerweise Hautkrebstumore (Sarcom) bei Meer-schweinchen entwickeln, wenn sie periodisch mit diesem Mittel bedeckt wurden (und trotz fortgesetztem Ritzen mit der Nadel), laufend so weit ab, daß alle Anzeichen des Sarcoms verschwanden. Weitere damit übereinstimmende Heilungseffekte wurden beobachtet.

Ferner wurden mit Erfolg weitere nicht-toxische Träger zur systemischen und örtlichen Anwendung, die mit dem verwendeten radioaktivierten kolloidalen Schwermetall (d. h. des Silbers, Kupfers, Golds oder Rheniums oder anderen derartigen Schwer- oder Übergangs-metallen, wie sie beispielsweise vorher genannt wurden) in der kritischen Konzentration nicht reaktiv sind, verwendet, z.B. mit Brucin denaturiertes Äthanol, inertes Mineralöl und eine Emul-sion aus Borax und einer wässrigen Lösung.

Ein experimenteller Vergleich zwischen dem aus der Silber-chelat-Wasser-Lösung stammenden teilchenförmigen Silber (ultraviolettbestrahlt und in der Konzentration von etwa  $1,5 \times 10^{-3}$  g pro ccm) und einer 6-prozentigen Lösung von gegenwärtig in großem Umfang verwendeten Hexachlorophen zeigte die ausgeprägte Überlegenheit der erfindungsgemäßen Zusammensetzung in Bezug auf die bactericide Wirkung auf verschiedene gramnegative und grampositive Bakterien wie folgt:

B e i s p i e l 3

Silberchelate, die mit den Alkaloiden der Strychningruppe (Strychnin, Brucin) oder mit einem Reserpinalkaloid in einer nicht-toxischen, nicht-reaktiven Trägerlösung gebildet werden, haben sich ebenfalls als sehr wirksam für die oben genannten und andere Zwecke erwiesen. Wenigstens ein Teil des Silbers in der angegebenen Konzentration bleibt von dem Chelat in kolloidaler Teilchenform dissoziiert, was als Grund für seine Wirksamkeit angenommen wird. Es ist also von Bedeutung, daß ein wesentlicher Teil der Teilchen in nicht zusammengeballter Form erhalten bleibt. Im einzelnen wurde gefunden, daß ein Chelat von Silber und Strychnin, Brucin und Reserpinalkaloiden (wobei das Metallchelation etwa in der gleichen vorher genannten Konzentration von  $1,5 \times 10^{-3}$  g pro ccm vorliegt) mit wässrigem Träger kombiniert folgende etwas höhere Abtötungsgeschwindigkeiten ergibt:

	<u>Staphylococcus Aureus</u>	<u>Staphylococcus Albus</u>
50 % Abtötung	3,5 Minuten	6,2 Minuten
95 % Abtötung	5,5 Minuten	8,4 Minuten

B e i s p i e l 4

Ähnliche bactericide Wirkungen wurden mit dem zuletzt genannten Chelat in einer Konzentration von etwa 140 Teilen pro Million in einer inerten nicht-reaktiven Maisstärke-Wasser-Emulsion beobachtet. In dieser Chelatverbindung waren die Anteile des Strychnin- und Brucinalkaloids etwa gleich und etwa doppelt so hoch wie das Reserpinalkaloid. Mit dieser Verbindung wurde auch eine wirksame B sserung

der Zerstörung von Zellwänden, wurde eine 50-prozentige Abtötung von Staphylococcus aureus mit der oben beschriebenen Lösung in etwa 4 Minuten und eine 95-prozentige Abtötung in etwa 6 Minuten festgestellt.

Als weiteres Beispiel für ein anderes Bakterium ergab die Lösung eine 50-prozentige Abtötung von Staphylococcus albus in 7 Minuten und eine 95-prozentige Abtötung in etwa 9 Minuten.

Es ist außerdem festzustellen, daß diese winzige Konzentration an colloidalen bestrahlen Silberteilchen für die Haut völlig harmlos und nichtreizend sowie frei von Radioaktivität ist. Dennoch sind ihre baktericiden Eigenschaften beispielsweise dem vielfach verwendeten m-Cresol vergleichbar, das aber, damit es wirksam ist, in so starken Konzentrationen verwendet werden muß, daß es ausgeprägte Reizungen beim Benutzer hervorruft, und bei dem dafür gesorgt werden muß, daß ein längerer Hautkontakt damit vermieden wird.

Ferner wurde gefunden, daß die Bestrahlung, sei es mit Gammastrahlen oder dergleichen, 1,3 Mikrocurie nicht wesentlich überschreiten muß, damit das gewünschte wirksame Produkt erhalten wird.

existiert, wobei Gold in Bezug auf die Abtötungszeit wesentlich wirksamer ist, wie aus Figur 2 hervorgeht. In dem in Figur 2 dargestellten Test zeigte sich ferner Rhenium wirksamer als Silber, und Kupfer wies eine bemerkenswerte Wirksamkeit bei höheren Konzentrationen oberhalb des niederen Konzentrationsoptimums auf. Zu anderen geprüften bestrahlten Metallen, die ebenfalls diese gleiche Konstante von praktisch  $1,5 \times 10^{-3}$  g pro ccm zeigen, gehören die oben genannten Metalle Ti, Zr, Mo, Mn, Ru, Rh, Pd, Os, Ir, Pt, Tb, Pr, Ce, Th, Pa, U, Hf, W, V, Zn, Cd und Hg.

Weitere ultraviolett-betrayhte Chelatverbindungen (einschließlich Sonnenlichtbestrahlung) mit teilchenförmigen Schwer- und Übergangsmetallionen, die sich in wässriger Lösung in der oben genannten Konzentration als bactericid erwiesen haben, sind Alkaloidlösungen (mit Brucin-, Strychnin- und Colchininalkaloiden), die Kupfer und Thallium als Spurenmetalle enthalten. Sie erwiesen sich gegen Escherichia coli, Staphylococcus aureus und Bacillus subtilis wirksam.

Zu den oben erwähnten Heilungseffekten gehört der unglaublich rasche Rückgang von brennenden Schmerzen des Histamin-typs, Erythemen und Rötungen und das Ausbleiben von Blasen, die sämtlich sowohl mit Ölsuspensionen als auch mit Wassersuspensionen beispielsweise der kolloidalen Silber-, Gold-, Kupfer- und in geringerem Ausmaß Rheniummetallteilchen vor Prüfung als Bactericide bewirkt werden.

Eine Beschränkung der Erfindung durch theoretische Vorstellungen ist zwar nicht beabsichtigt, es erscheint jedoch wahrscheinlich, daß die offenbar totale Wirkung der bactericiden Substanzen nach der Erfindung (keine bisher untersuchten Bakterien wurden nicht rasch getötet)

Es wurde gefunden, daß die feinteiligen kolloidalen Teilchen in den Substanzen und Zusammensetzungen nach der Erfindung eine große Zahl (bei einigen Messungen 50 % oder mehr) gesonderter Teilchen im Größenbereich von etwa  $10^{-5}$  bis  $10^{-6}$  cm aufweisen (bei einigen Messungen liegt die mittlere Größe in diesem Bereich), von denen angenommen wird, daß sie für die Zellendurchdringung oder andere damit verbundene Effekte von Bedeutung sind. Silberteilchen mit ähnlichen Abmessungen, die nicht aus Chelaten stammen, aber wie vorher beschrieben mit Röntgenstrahlen (Gammastrahlen) bestrahlt sind, haben ebenfalls erhebliche bactericide Wirkung und Heilwirkung gezeigt. So ergab derartiges bestrahltes kolloidales Silber in Wasserlösung in der oben genannten Konzentration eine 93-prozentige Abtötung von Staphylococcus aureus in 5 Minuten und eine 91-prozentige Abtötung von Staphylococcus albus in der gleichen Zeit mit 100-prozentiger Abtötung in etwa 10 Minuten. Im Vergleich dazu werden mit den gleichen aber unbestrahlten kolloidalen Silberteilchen, die zwar für manche Zwecke von gewissem Nutzen sind, aber nicht annähernd so wirksam wie die bestrahlten Teilchen sind, nur verhältnismäßig geringe Abtötungswerte erreicht.

Ebenso haben sich bestrahlte kolloidale Kupfer-, Gold-, Platin-, Iridium-, Mangan- und Rheniumteilchen mit dem gleichen Teilchengrößenbereich als wirksame Bactericide erwiesen, mit denen die gleichen Bakterien, wie sie oben genannt wurden, abgetötet wurden. Offenbar gilt dies für alle derart hergestellten Schwer- und Übergangsmetalle, obwohl die Wirksamkeit in Abhängigkeit von dem Element schwankt. Es wurde gefunden, daß beispielsweise praktisch die gleiche optimale niedere Konzentration von etwa  $1,5 \times 10^{-3}$  g pro ccm wie bei den Silberteilchen auch für kolloidale Gold-, Rhenium- und Kupferteilchen

# Hexachlorophen

erfindungsgemäßes Silberchelat  
% Abtötung  
nach 5 Minuten  
maximale  
Abtötung

## Bacterium

% Abtötung  
nach 5 Minuten  
maximale  
Abtötung

Staphylococcus Aureus

50 %

84%-48 Stdn.

100%- 8 Min.

Staphylococcus Albus

57 %

93%-48 Stdn.

100%-10 Min.

Escherichia Coli

58 %

100%- 6 Stdn.

100%-10 Min.

P.Aeruginosa

70 %

100%-25 Min.

100%- 8 Min.

Candida Albicans

49 %

94%-48 Stdn.

100%-30 Min.

Neisseria Catarrhalis

53 %

100%- 5 Stdn.

100%-10 Min.

12

2217399

2

309843/1123

den Zusammenbruch der Bindegewebsschichten mit der dadurch bedingten Einbuße an Elastizität begleitet. Es wurde festgestellt, daß ein solcher Zusammenbruch durch ähnliche Anwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen aufgehalten werden kann.

Ein weiteres Beispiel für eine weitere Alterserscheinung, die durch Anwendung der oben genannten Wasserlösung der bestrahlten Silberteilchen (in der angegebenen optimalen Konzentration) verhindert werden kann, ist nicht-infektiöse Seborrhöe der Kopfhaut, die auf einer Beschleunigung der Zellenabsterberate beruht. Es wurde gefunden, daß die Anwendung einer solchen Wasserlösung zu der ausgeprägten Verminderung im Index der cerebralen Aktivität führt.

Die in der Zeichnung dargestellte optimale Konzentration ist zwar aus wirtschaftlichen Gründen und im Hinblick auf eine mögliche Toxizität sehr vorteilhaft, verhindert jedoch eine weitere Wirksamkeit bei beträchtlicher Verdünnung der Lösung. Für solche Zwecke und andere können die Lösungen deshalb beträchtlich stärker konzentriert oder gesättigt sein, wie es in Figur 2 ganz rechts (und darüber hinaus) dargestellt ist, obwohl die bactericide Wirkung und die Heilungswirkung offenbar, mit Ausnahme der angegebenen Ergebnisse für Kupfer, diejenigen nicht übertreffen, die mit der minimalen optimalen Konzentration erzielbar sind (und in vielen Fällen nicht den gleichen Spitzenwert der Wirkung erreichen). Um eine solche Verdünnung in der Größenordnung von 1/100 ohne einen Abfall der Wirkung von mehr als etwa 12 % zu ermöglichen, kann eine praktische Gebrauchskonzentration des Schwer- oder Übergangsmetallionenchelats anscheinend 10 bis 15 Gewichtsprozent für einen vorteilhaften technischen oder wirtschaftlichen Bereich betragen.



den oben erwähnten vorläufigen Krebsuntersuchungen beobachtet. Es erscheint einleuchtend, daß entweder ein Ersatz von unsubstituiertem Kohlenstoff in Bezolringketten, die bei Fehlen einer solchen Substitution karzinogen sind, durch die leicht freigesetzten aktiven oder freie Radikale bildenden Schwermetallionen in den erfindungsgemäßen Verbindungen oder die Wiederherstellung der Sauerstoff-Stoffwechselsteuerung oder ein ähnlicher Prozeß (oder beide) eine Erklärung für die beobachteten Erscheinungen bietet (vgl. z.B. "Chemical Basis of Carcinogenic Activity", G. M. Badger, 1962, Seite 23).

Abgesehen von den Edelmetallen scheint eine interessante Beobachtung außerdem zu sein, daß die oben genannten Übergangsmetalle eine Koordinations- oder Valenzzahl von 4 haben können, wobei Elektronenübergänge oder Resonanzen zwischen den zweiten und dritten Elektronenschalen möglich sind. Darauf mag die anscheinend allgemeine Konstante von  $1,5 \times 10^{-3}$ , die oben genannt wurde, beruhen, wobei die Bakterien, die alle praktisch im gleichen Größenbereich liegen, möglicherweise elektromechanisch durch solche Oszillationen zerstört werden.

Es wurde außerdem gefunden, daß diese erfindungsgemäßen Verbindungen in ziemlich unerwarteter Weise die Verlangsamung oder Inhibierung mancher mit dem Altern zusammenhängender Prozesse unterstützen. Besonders hat sich gezeigt, daß die fortgesetzte tägliche Anwendung einer Ösdispersion von teilchenförmigem bestrahltem Silber in der oben genannten optimalen Konzentration eine Verhornung der Haut bei Ichthyose-Fällen verhütet, bei denen ein rasches lokalisierendes Altern infolge des raschen Absterbens von Zellen, auf dem die Verhornung der Haut beruht, stattfindet.

Eine weitere Erscheinung, die im allgemeinen mit dem Altern zusammenhängt, ist die Ausbildung von Falten, die

auf der Zufuhr von geeignet kleinen nicht zusammengeballten und freien Schwermetallionen (wahrscheinlich durch die Bestrahlung freigesetzt oder in anderer Weise derart elektrisch geladen, daß eine Zusammenballung verhindert wird), beruht, die durch induzierten Elektronenaustausch eine Änderung (wahrscheinlich eine Reduktion), entweder katalytisch oder durch chemische Verbindung, bei dem intracellulären Sauerstoff und Peroxiden, die in oder in der Nähe der Zelle entstehen, bewirkt. Pathogene Mikroorganismen scheinen dadurch geschwächt und zerstört zu werden.

Ein Anzeichen für eine weitere Universalität ist beispielsweise die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Silberverbindungen gegen Viren wie Kuhpockenviren und Schnupfenviren.

Bei tierischen und menschlichen Zellen wird dadurch offenbar auch die Stoffwechselgeschwindigkeit infolge der Sauerstoff- und Peroxidkontrolle oder Antioxydanzwirkung oder dergleichen gesteuert, möglicherweise unter Ersatz solcher Metallionen in den Zellen, die infolge Krankheit, Strahlung oder anderer Schädigungen chemisch gebunden oder verbraucht worden sind (oder im Fall der Verhütung später verbraucht, gebunden oder unwirksam gemacht werden). Es ist jedoch eine beobachtbare Tatsache, daß eine Art von Heilung und ungewöhnlich raschem Wachstum von hellrosa Gewebe nach außen, frei von der üblichen natürlichen Schorfbildung und langsamen Heilung im Inneren bei erkranktem, durchschnittenem und geschädigtem Gewebe stattfindet, das mit den erfindungsgemäßen Substanzen behandelt ist. Es hat den Anschein, daß die erfindungsgemäßen Substanzen unabhängig davon, ob sie äußerlich oder systemisch angewandt werden, auf das Enzymsystem zur Verbesserung der Zellenleistung und Heilung einwirken. Eine abgestufte Wirkung auf kräftige und schwache oder erkrankte Zellen wurde bei

$10^{-5}$  bis  $10^{-6}$  cm hat.

2217399

6. Bestrahltes Chelat nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Teilchen mit Ultraviolettstrahlung bestrahlt sind.

7. Zusammensetzung aus wenigstens einem Metall, das in einer mit dem Metall nicht reagierenden Trägerlösung dispergiert ist, wobei die Hauptmenge des Metalls in Form praktisch kolloidaler Teilchen vorliegt, dadurch gekennzeichnet, daß das Metall aus Pd, Rh, Ru, Os, Ir, Tb, Pr, Ce, Th, Pa, U, Hf, W, V, Re, Zn oder Cd besteht.

8. Bactericide Zusammensetzung aus Platin, das in einer Trägerlösung dispergiert ist, die mit dem Platin nicht reagiert, wobei die Hauptmenge des Platins in Form praktisch kolloidaler Teilchen vorliegt, dadurch gekennzeichnet, daß der Hauptanteil der kolloidalen Teilchen eine Größe von  $10^{-5}$  bis  $10^{-6}$  cm hat.

9. Bactericide Zusammensetzung aus Silber, das in einer Trägerlösung dispergiert ist, die mit dem Silber nicht reagiert, wobei die Hauptmenge des Silbers in Form von Teilchen mit kolloidaler Größe und Form vorliegt, welche vorher bestrahlt worden sind, dadurch gekennzeichnet, daß die Silberkonzentration praktisch  $1,5 \times 10^{-3}$  g pro ccm beträgt.

10. Zusammensetzung nach Anspruch 7 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Hauptanteil der kolloidalen Teilchen eine Größe von  $10^{-5}$  bis  $10^{-6}$  cm hat.

309843/1123

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Bestrahltes Chelat von Pd-, Rh-, Cu-, Ru-, Os-, Ir-, Tb-, Pr-, Ce-, Th-, Pa-, U-, Hf-, W-, V-, Re-, Zn-, Cd-, Hg- oder Au-Metall in wässriger Lösung, dadurch gekennzeichnet, daß die Metallchelationkonzentration praktisch  $1,5 \times 10^{-3}$  g pro ccm oder 8,3 bis 15 %, bezogen auf das Gesamtgewicht der Lösung, beträgt.
2. Bestrahltes Chelat von Platin in wässriger Lösung, dadurch gekennzeichnet, daß die Platinchelationkonzentration praktisch  $1,5 \times 10^{-3}$  g pro ccm oder 8,3 bis 15 %, bezogen auf das Gesamtgewicht der Lösung, beträgt.
3. Bestrahltes Chelat von Silber in wässriger Lösung, dadurch gekennzeichnet, daß die Silberchelationkonzentration praktisch  $1,5 \times 10^{-3}$  g pro ccm oder 8,3 bis 15 %, bezogen auf das Gesamtgewicht der Lösung, beträgt.
4. Bestrahltes Chelat nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösung kolloidale Teilchen enthält, deren Hauptanteil eine Größe von  $10^{-5}$  bis  $10^{-6}$  cm hat.
5. Bestrahltes Chelat von Platin in wässriger Lösung, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösung kolloidale Teilchen des Chelats enthält, deren Hauptanteil eine Größe von

Bei bestrahlten Chelaten treten anscheinend Fälle auf, in denen das Metall aus den Chelaten nicht genügend dissoziiert, um die oben beschriebenen Wirkungen als kolloidales teilchenförmiges freies Metall auszuüben und in denen die Wirksamkeit mit der Konzentration praktisch kontinuierlich zunimmt. Anscheinend gehören zu dieser Gruppe Chelate, in denen das Metallion die Koordinationszahl 1 hat. Beispielsweise haben Chelate von Mercurio-, Cupro-, Silber- und Auroverbindungen beträchtlich erhöhte bactericide Abtötungswirkungen (gegen *Staphylococcus aureus*, *E. coli* und *B. subtilis*) etwa bei einer Konzentration von 4 % gezeigt. Zu diesen bestrahlten Chelaten (die diese Ergebnisse ohne Bestrahlung offenbar nicht liefern) gehören Tetraammin-Cu(II), Bis-äthylendiamin-Au(II), Hexacyanmanganat und Hexachlorrheniat, die alle ausgezeichnete bactericide Eigenschaften bei dieser Konzentration von 4 % und darüber aufweisen.

2217399

27. Verfahren nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, daß eine Zusammensetzung nach Anspruch 10 erzeugt wird.

28. Verfahren nach einem der Ansprüche 22 bis 27, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration des Metalls in dem Träger praktisch auf  $1,5 \times 10^{-3}$  g pro ccm eingestellt wird, bevor das Metall bestrahlt wird.

29. Verfahren nach einem der Ansprüche 22 bis 24, 26 oder 28, dadurch gekennzeichnet, daß die Bestrahlung mit gamma-Strahlen oder Röntgen-Strahlen durchgeführt wird.

30. Verfahren nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, daß eine Strahlungsquelle mit etwa 1,3 Mikrocurie verwendet wird.

31. Verfahren nach einem der Ansprüche 22 bis 24, 26 oder 28, dadurch gekennzeichnet, daß eine Zusammensetzung nach Anspruch 20 oder 21 erzeugt wird.

32. Verfahren zum Bekämpfen des Wachstums und der Vermehrung von Bakterien in lebenden Zellen und Geweben durch Anwendung einer Zusammensetzung auf eine Stelle in oder auf lebenden Zellen oder Geweben, die von Bakterien befallen oder einem Befall ausgesetzt sind, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 7 bis 10 anwendet.

Metall nicht reagierenden Träger, dadurch gekennzeichnet, daß das suspendierte Metall bestrahlt und dadurch eine Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 12 oder 15 erzeugt wird.

23. Verfahren zur Herstellung einer bactericiden Zusammensetzung aus Platinmetall, das in einer mit dem Platin nicht reagierenden Trägerlösung suspendiert ist, wobei die Hauptmenge des Platins in Form von Teilchen mit praktisch kolloidaler Größe vorliegt, durch Suspendieren des Platins in Form kolloidaler Teilchen in einem mit dem Platin nicht reagierenden Träger, dadurch gekennzeichnet, daß das suspendierte Platin anschliessend bestrahlt wird.

24. Verfahren nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß eine Zusammensetzung nach Anspruch 8 erzeugt wird.

25. Verfahren zur Herstellung einer bactericiden Zusammensetzung aus Silbermetall, das in einer mit dem Silber nicht reagierenden Trägerlösung suspendiert ist, wobei die Hauptmenge des Silbers in Form von Teilchen mit praktisch kolloidaler Größe und Form vorliegt und die Teilchen vorher mit gamma- oder Röntgenstrahlung bestrahlt worden sind, dadurch gekennzeichnet, daß eine Strahlungsquelle mit etwa 1,3 Mikrocurie verwendet wird.

26. Verfahren nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß die Hauptmenge des in der Zusammensetzung enthaltenen Metalls in Form von kolloidalen Teilchen vorliegt, die überwiegend eine Größe von  $10^{-5}$  bis  $10^{-6}$  cm haben.

14 und 16, dadurch gekennzeichnet, daß das Metall in Form eines Chelats nach Anspruch 1 oder Anspruch 4 in einem nicht-reaktiven Träger vorliegt.

18. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 9 und 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Silberchelat mit Ultraviolettlicht bestrahlt ist.

19. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 7 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Metall oder die Metalle in Form eines mit wenigstens einem Alkaloid der Strychningruppe oder einem Reserpinalkaloid erzeugten Chelat vorliegen, das teilweise zu dem Metall oder den Metallen und den chelatbildenden Verbindungen dissoziiert ist.

20. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 7 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß das oder die Metalle in Form eines Chelats vorliegen, das mit wenigstens einem Brucinalkaloid erzeugt ist.

21. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 14, 17 und 20, dadurch gekennzeichnet, daß sie ausserdem Spuren von Thallium enthält und mit Ultraviolettlicht bestrahlt ist.

22. Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung aus wenigstens einem der Metalle Pd, Rh, Cu, Ru, Os, Ir, Tb, Pr, Ce, Th, Pa, U, Hf, W, V, Re, Zn, Cd, Hg oder Au als Suspension in einer mit dem Metall nicht reagierenden Trägerlösung durch Suspendieren des betreffenden Metalls in Form kolloidaler Teilchen in einem mit dem



2217399

11. Zusammensetzungen aus teilchenförmigem Quecksilber, das in einem mit dem Quecksilber nicht reagierenden Träger kolloidal suspendiert ist, dadurch gekennzeichnet, daß die mittlere Teilchengröße des Quecksilbers im Bereich von  $10^{-5}$  bis  $10^{-6}$  cm liegt.
12. Zusammensetzungen nach Anspruch 7, 8, 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß das Metall vorher bestrahlt worden ist.
13. Zusammensetzungen nach einem der Ansprüche 7 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Teilchen in dieser Teilchenform praktisch nicht zusammengeballt sind.
14. Bactericide Zusammensetzung aus bestrahlten Gold- oder Kupferteilchen, die in einem mit dem Metall nicht reagierenden Träger kolloidal suspendiert sind, dadurch gekennzeichnet, daß die mittlere Teilchengröße des Metalls im Bereich von  $10^{-5}$  bis  $10^{-6}$  cm liegt.
15. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 7, 8 und 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Metallkonzentration praktisch  $1,5 \times 10^{-3}$  g pro ccm beträgt.
16. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 11, 12 und 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Teilchenkonzentration praktisch  $1,5 \times 10^{-3}$  g pro ccm oder 8,3 bis 15 Gewichtsprozent beträgt.
17. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 11, 12

309843/1123

Geschwindigkeit der  
Wirkung auf *Staphylococcus aureus*  
(Zahl der zerstörten Kolonien/Minute)

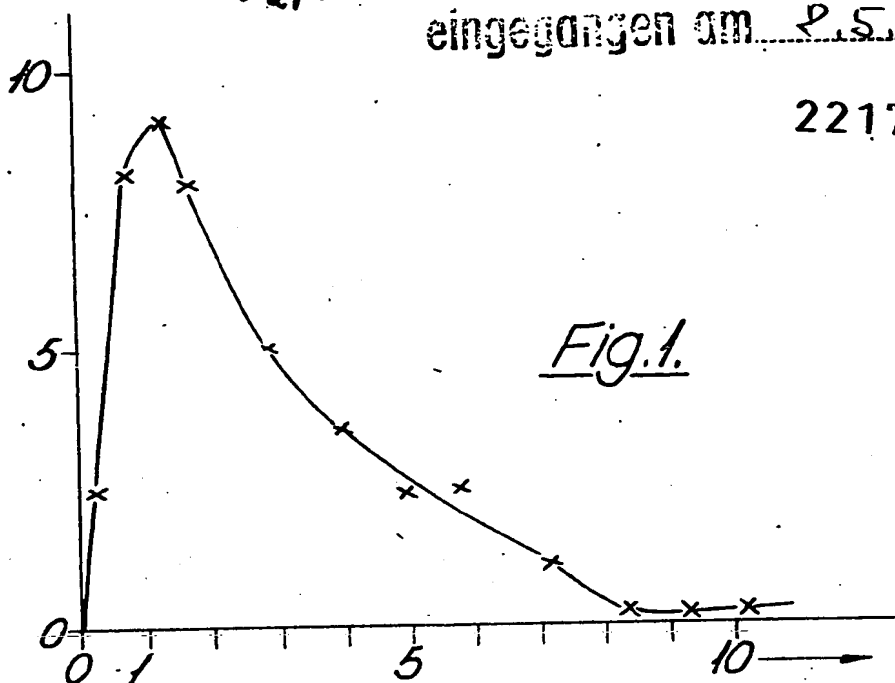


Fig. 1.

Silberionenkonzentration ( $\times 10^{-3}$  g/ccm)

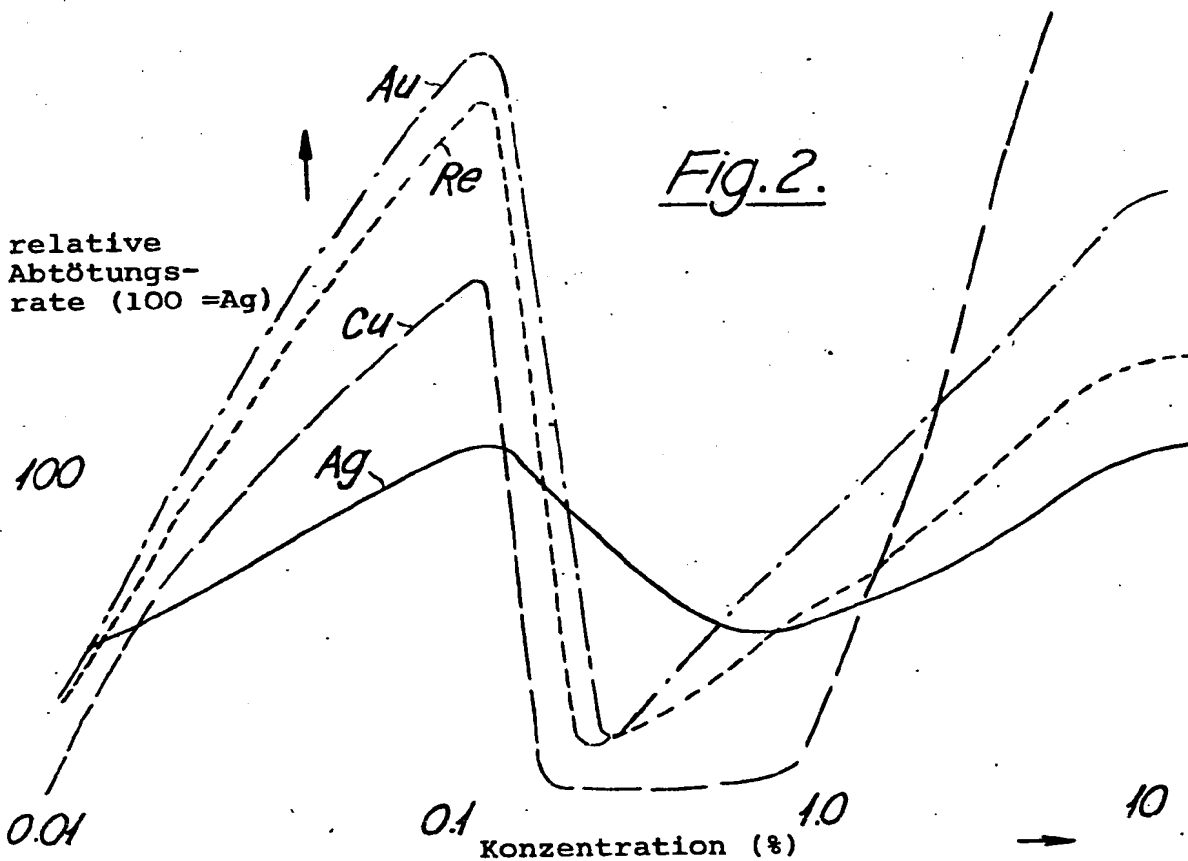


Fig. 2.

relative  
Abtötungs-  
rate (100 = Ag)

Konzentration (%)

26  
Leerseite

33. Verfahren nach Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, daß man die Zusammensetzung nach Anspruch 12 anwendet.

34. Verfahren nach Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, daß man die Anwendung wiederholt, bis in den Zellen oder Geweben eine Abtötung von Bakterien oder Viren, Beseitigung von Reizungen und Erkrankungen, Heilung oder Alterungshemmung stattfindet.

35. Verfahren nach Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, daß man die Zusammensetzung nach Anspruch 12 anwendet.